



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228563

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

C07D307/83

A61K 31/34

A61K 31/36

A61K 31/38

C07D333/64

C07D493/04

(21)Application number : 10-055897

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 19.02.1998

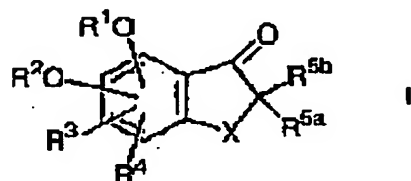
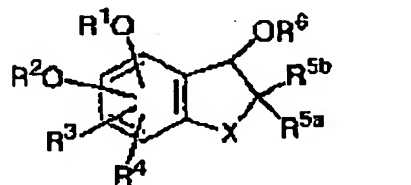
(72)Inventor : KUROKAWA MIKIO
YOSHIDA TAKAYUKI
YAMAMOTO TAKAYOSHI
ABE MORIKAZU
KONDO YASUSHI
MATSUOKA NOBUO

(54) 3-HYDROXY-2,3-DIHYDROBENZOFURAN (OR BENZOTHIOPHENE) DERIVATIVE AND
LIVER DISEASE TREATING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having high safety, active even by oral use and useful as an excellent liver disease treating agent.

SOLUTION: A compound of formula I (R1 and R2 are each H, a lower alkyl or the like; R3 and R4 are each H, a lower alkyl or the like; R5a and R5b are each H, a lower alkyl or the like; R6 is H or the like; X is oxygen or the like; here, all of R1, R2 and R3 can not be acyl groups at the same time), preferably, 3, 4-dihydroxy-6-methoxy-2, 2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran or the like. The compound of formula I is obtained, for example, by reducing a compound of formula II (e.g.



4-hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-one) in an inactive solvent such as tetrahydrofuran with a reducing agent such as lithium aluminum hydride. This new compound is useful for treating and preventing acute hepatitis, chronic hepatitis, drug induced toxic hepatopathy or the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

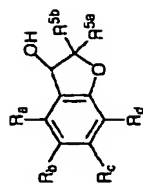
[Date of extinction of right]

ジヒドロベンゾフラン (化合物番号7) を得る。融点

65〜70℃ (酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶) 【0094】対応する、後記実施例で製造される原料化合物を用い、実施例1〜5から適宜選択される製造方法と同様にして、化11で表される、表3〜5に掲載の化合物番号9〜59の化合物を製造することができる。

【0093】3-ヒドロキシ-5, 6-メチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1, 0 gのTHF5

【0095】
【化11】



【0096】

【表3】

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	mp (°C)
9	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	H	H	H	-
10	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	H	H	H	-
11	OMe	OMe	H	H	H	H	H	H	H	-
12	OMe	OMe	H	H	H	H	H	H	H	-
13	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
14	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	oil
15	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
16	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
17	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	125-128
18	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
19	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
20	H	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	H	H	70
21	H	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	H	H	-
22	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
23	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
24	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
25	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
26	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
27	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
28	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-

【表4】

【0097】

無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去

し、得られた結晶を酢酸エチル-トルエンから再結晶し、再結晶化合物 (化合物番号1) 2, 5 gを得る。融点127〜130℃ (分解)

【0082】実施例2, 3, 4-ジヒドロキシ-5, 6-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0083】水素化リチウムアルミニウム1, 3 gのTHF 80 ml 溶液に、後記実施例で製造される4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン3-オン8, 0 gのTHF 20 ml 溶液を氷冷下30分かけて滴下する。その後室温で一晩攪拌する。氷冷下反応混合物に冷水を徐々に滴下し分解した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチル-THFから再結晶し、再結晶化合物 (化合物番号2) 7, 5 gを得る。融点135〜138℃

【0084】後記実施例で製造される原料化合物を用い、実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

【0085】3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スビロシクロプロパン (化合物番号3)

【0086】3, 4-ジヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スビロシクロプロパン (化合物番号4)

【0087】実施例3, 3-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0088】後記実施例で製造される5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン1, 0 gのメタノール50 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム1, 0 gを氷冷下30分かけて滴下し、その後室温で2時間攪拌する。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチル-トルエンから再結晶し、再結晶化合物 (化合物番号5) 0, 7 gを得る。融点54℃

【0089】実施例4, 3, 4-ジメチレンジオキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0090】3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1, 0 gのピリジン10 ml 溶液に無水酢酸1 mlを加え、室温で一晩攪拌する。反応溶液を氷冷下1時間攪拌する。析出結晶を採取、水洗、乾燥した後、酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、再結晶化合物 (化合物番号6) 0, 9 gを得る。融点68〜71℃

【0091】実施例4と同様にして、3, 4-ジアセトキシ-5, 6-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

る。

【0075】コーディング剤としては、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアルコール、セラックが挙げられる。

【0076】界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硫酸化ヒマン油、モノステアリン酸ポリオキシ、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチンが挙げられる。

【0077】流動性促進剤としては、例えば無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。増粘増量剤としては、例えばクエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールが挙げられる。着色剤としては、例えばターカラー色素、顔料が挙げられる。可塑剤としては、例えばクエン酸トリメチル、トリアセチン、セチンが挙げられる。

【0078】これらの製剤は、本発明の化合物を0, 0 1%以上、好ましくは0, 05〜70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含いてもよい。

【0079】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明の化合物について具体例に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、質量スペクトル、赤外線吸収スペクトル、元素組成、吸収スペクトル解析などにより行った。また、記載の簡略化のために、以下の実施例 (表) において次の略号を使用している。Me: メチル基、Bz: ベンジル基及びAc: アセチル基を表す。

【0080】実施例1, 3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0081】水素化リチウムアルミニウム1, 2 gのTHF 60 ml 溶液に、後記実施例で製造される4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジメチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン6, 6 gのTHF 20 ml 溶液を氷冷下1時間かけて滴下する。その後室温で一晩攪拌する。氷冷下反応混合物に冷水を徐々に滴下し過剰の試薬などを分解した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後

ウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、標記化合物16.4gを得る。融点144℃

[0122] 実施例10 4, 5, 6-トリメトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オンの製造

[0123] (A法) 4, 5, 6-トリメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン10gのトルエン50ml溶液に、氷冷却下にて、トリメトキシカルウム4.3gを加え、次いでヨウ化メチル9.9gを加え、1.5時間攪拌する。水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、標記化合物7.1gを得る。融点70~73℃(酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶)

[0124] (B法) (i) 市販の3, 4, 5-トリメトキシフェノール30gのジメチルホルムアミド200ml溶液に、室温攪拌下で無水硫酸カルウム4.5gを加え、次いで2-プロペノ-2-メチルプロピオン酸エチル4.8gを加え、水500mlを加え、室温でさらに10分間攪拌した後、水500mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶出・精製して、 α , α -ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ酢酸エチル3.5gを油状物として得る。

[0125] (2) 上記エステル3.5gのメタノール300ml溶液に、室温攪拌下10%塩化ナトリウム水溶液500mlを加え、室温でさらに10分間攪拌した後、氷冷下10%塩化マグネシウムを加え、弱酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、粗結品の α , α -ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ酢酸を得る。さらに精製することなく次の反応に使用した。

[0126] (3) 上記カルボン酸2.3gの塩化メチレン250ml溶液に、室温攪拌下無水トリフルオロ酢酸19.7gを加え、次いで、トリフルオロエタノール-エチルエーテル13.3gを加え、徐々に滴下した後、室温でさらに10分間攪拌する。反応混合物に氷水500mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、標記化合物7.5gを得る。融点70~73℃(酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶)

硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、標記化合物8.5gを淡黄色の油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0137] 実施例14 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンの製造

[0138] (A法) 4-ベンジルオキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを、実施例12と同様に酸ベンジル化して標記化合物を製造することができる。

[0139] 同様にして、4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを製造することができる。

[0140] (B法) (i) 市販の3, 4, 5-トリメトキシフェノールと公知の1-プロペノ-1-エトキシカルボニルクロロプロパン (シンセシス (Synthesis, p 95(1983))) を用いて、実施例10(B法)と同様にして、4, 5, 6-トリメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを製造することができる。

(2) 上記化合物を実施例13と同様に脱メチル化して標記化合物を製造することができる。

[0141] 実施例15 5-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オンの製造

[0142] (i) 文献 (J. Chem. Soc., 662(1941)) 公知の2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシセトフェノール102gのピリジン (233g) 溶液に、室温攪拌下無水硫酸200gを加え、3時間攪拌する。氷冷下反応溶液に氷水を加え、30分間攪拌する。更に水500mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、2, 5-ジアセトキシ-3, 4-ジメトキシセトフェノール140gを無色の油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0143] (2) 上記化合物140gのクロロホルム(450ml) - エーテル (1.6L) 混合溶液に、室温攪拌下無水硫酸83gを加え、徐々に滴下する。滴下した後さらに30分間攪拌する。反応溶液に酢酸エチル100mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、2, 5-ジアセトキシ-3, 4-ジメトキシセトフェノールを油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0144] (3) 上記化合物のメタノール600ml溶液に4.8%臭化水素液320mlを加え、1時間加熱還

流する。冷後反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物の2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ- α -プロモセトフェノールを得る。精製することなく次の反応に使用する。

[0145] (4) 上記化合物のメタノール500ml溶液に酢酸ナトリウム78gを加え、30分間加熱還流する。冷後溶液を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)で溶出・精製して、標記化合物4.4gを得る。融点123~125℃(*n*-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)

[0146] 実施例16 5-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン[0147] (i) 2, 5-ジヒドロキシ-4, 6-ジメトキシセトフェノール175gのピリジン (521g) 溶液に、室温攪拌下無水硫酸421gを加え、2時間攪拌する。氷冷下反応溶液に氷水を加え、30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、2, 5-ジアセトキシ-4, 6-ジメトキシセトフェノール185gを得る。融点101~103℃

[0148] (2) 上記化合物183gのクロロホルム(2.1L) - エーテル (580ml) 混合溶液に、室温攪拌下無水硫酸109gを加え、徐々に滴下する。滴下した後さらに30分間攪拌した後、酢酸エチル100mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、2, 5-ジヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ- α -プロモセトフェノール130gを得る。融点148~151℃

[0149] (3) 上記化合物のメタノール1L溶液に4.8%臭化水素液421mlを加え、70分間加熱還流する。冷後反応溶液を氷水中に注ぎ、析出結晶を取り除く。得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、2, 5-ジヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ- α -プロモセトフェノール130gを得る。融点148~151℃

[0150] (4) 上記化合物130gのメタノール3L溶液に酢酸ナトリウム73gを加え、30分間加熱還流する。冷後水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、標記化合物

